



Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

- Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
- Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar Unand.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin Unand.

**PREVALENSI HEPATITIS B SUREFACE ANTIGEN (HBSAG)
POSITIF PADA PENDERITA SIROSIS HEPATITIS YANG DI
RAWAT DI BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM PERJAN RS. dR.
DJAMIL PADANG PERIODE 1 JANUARI-31 DESEMBER 2006**

SKRIPSI



**NADIAH
02120086**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG 2008**

KATA PENGANTAR

Bismillaahirrahmaanirrahiim,

Puji syukur ke hadirat Allah SWT, atas limpahan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul “Prevalensi Hepatitis B Surface Antigen Positif pada penderita sirosis hepatis yang dirawat di bagian ilmu penyakit dalam RS. Dr. M. Djamil Padang periode 1 Januari – 31 Desember 2006”.

Terima kasih yang sebesar-besarnya dan setulus-tulusnya, penulis ucapkan kepada pihak-pihak yang telah memberikan bantuan moril maupun materil selama penyelesaian penulisan skripsi ini :

1. Bapak Prof. DR. dr. Nasrul Zubir, SpPD-KGEH dan ibu dr. Hj. Susila Sastri, M. Biomed selaku pembimbing I dan Pembimbing II yang telah memberikan bimbingan terhadap penulis.
2. Bapak Prof. DR.dr.Nursal Asbiran, dr. A.M. Hanif, SpPD, dan ibu dra. Hasmi wati, M.Kes selaku penguji yang telah memberikan sumbangan saran dan perbaikan untuk penulisan skripsi ini.
3. Bapak dr. Nadjmir, SpKJ sebagai pembimbing akademik.
4. Bapak Dekan, staf pengajar serta segenap karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
5. Karyawan RS. Dr. M. Djamil, khususnya staf bagian pendidikan dan penelitian dan rekam medik yang telah banyak membantu dalam pengambilan data.

6. Sahabat-sahabat yang telah banyak memberikan bantuan selama penulisan yaitu : Rahmi, Dewi, Neta, Ika, Sri W, Siti Sakinah, Syifa, dan lain- lain yang tidak dapat disebutkan satu-persatu.
7. Ibu dan ayahku, serta segenap keluarga yang senantiasa memberikan arahan dan dukungan moril yang tak putus-putusnya kepada penulis.

Semoga arahan, bantuan dan bimbingan yang telah diberikan kepada penulis diberikan imbalan oleh Allah SWT, Amin.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih teramat jauh dari kesempurnaan, oleh karenanya, saran dan kritik yang membangun senantiasa penulis harapkan.

Padang, April 2008

Penulis



ABSTRACT

PREVALENCE OF *HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN (HBsAg)* POSITIVE OF LIVER CIRRHOTIC PATIENTS ADMITTED TO THE INTERNAL MEDICINE WARD OF RS. Dr. M. DJAMIL PADANG PERIOD 1 JANUARY 2006 – 31 DECEMBER 2006

By

Nadiah

Hepatitis B, is still one of the global and national health problem. This disease can develop into liver cirrhosis that has high mortality rate. Indonesia has high prevalence of Hepatitis B infection, that is about 15-20 %.

A retrospective descriptive study had been done on patients having liver cirrhosis admitted to the Internal Medicine Ward of RS. Dr. M. Djamil Padang during 1 year period (1 January 2006 until 31 December 2006). Samples were collected through the medical record ward of RS.Dr. M. Djamil Padang, and the data was analyzed manually by using the tabulated method and then were presented in the form of tables of frequency distribution.

There were 79 cases of liver cirrhosis but only 58 cases could be used as samples. HBsAg examination using rapid test method was positive in 60,3 % of liver cirrhosis cases. The highest prevalence of gender of HBsAg on liver cirrhosis was 60 % found in male that predominated from female patients with ratio 3 : 2. The highest prevalence of age groups of HBsAg on liver cirrhosis was 54,3 % in the group of 30-39 or fourth decade. According to the residences of the patients, it was found that patients who lived in Padang, West Sumatera had the highest prevalence of HBsAg positive of 54,3 % particularly in the district of Kuranji that is found 31,5 %.

ABSTRAK

PREVALENSI HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN (HBsAg) POSITIF PADA PENDERITA SIROSIS HEPATIS YANG DIRAWAT DI BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM PERJAN RS. Dr. M. DJAMIL PADANG PERIODE 1 JANUARI – 31 DESEMBER 2006

Oleh

Nadiah

Hepatitis B, merupakan salah satu masalah kesehatan global dan nasional. Penyakit ini dapat berkembang menjadi Sirosis Hepatis yang mempunyai angka mortalitas yang tinggi. Indonesia memiliki angka kejadian infeksi Hepatitis B yang tinggi, yaitu sekitar 15-20 %.

Penelitian deskriptif retrospektif telah dilaksanakan pada pasien sirosis hepatis yang di rawat di ruang rawat inap Perjan. RS. Dr. M. Djamil Padang selama periode 1 tahun (1 Januari 2006 -31 Desember 2006). Sampel diperoleh dari status pasien di instalasi rekam medik RS. Dr. M. Djamil Padang. Data diolah dengan menggunakan metode tabulasi dan selanjutnya disajikan berupa tabel distribusi frekuensi.

Tercatat ada 79 kasus sirosis hepatis, namun hanya dapat diambil 58 kasus sebagai sampel. Pemeriksaan HBsAg dengan menggunakan metode rapid test memperoleh hasil positif pada 60,4 % kasus. Prevalensi tertinggi menurut jenis kelamin didapatkan pada laki-laki dengan persentase 60 % yang lebih tinggi dibandingkan perempuan dengan perbandingan 3 : 2. Menurut usia, angka kejadian HBsAg positif paling tinggi didapatkan pada golongan usia 30-39 atau pada dekade ke empat dengan persentase 54,3 %. Berdasarkan daerah tempat tinggal penderita, diperoleh prevalensi paling tinggi pada penderita yang bertempat tinggal di kota Padang sebesar 54,3 % khususnya di kecamatan Kuranji dengan persentase 31,5 %.

DAFTAR ISI

	Halaman
Daftar Isi.....	i
Daftar Tabel	iii
Daftar Gambar.....	iv
 BAB I. PENDAHULUAN.....	 1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Hepatitis B Surface Antigen.....	5
2.1.1. Definisi	5
2.1.2. Epidemiologi	6
2.1.3. Gambaran Virus Hepatitis B	7
2.1.4. Cara Penularan	8
2.1.5. Manifestasi Klinik	9
2.1.6. Perjalanan Alamiah Virus Hepatitis B	11
2.2. Sirosis Hepatis.....	16
2.2.1. Definisi	16
2.2.2. Epidemiologi	16
2.2.3. Patogenesis.....	17
2.2.4. Klasifikasi	19
2.2.5. Manifestasi Klinik	22
2.2.6. Pemeriksaan Klinik	24
2.2.7. Pemeriksaan Laboratorium	25
2.2.8. Pemeriksaan Penunjang Lain	27
2.2.9. Diagnosis.....	27
2.2.10. Komplikasi	29
2.2.11. Prognosis	30
2.2.12. Penatalaksanaan	30
2.1.13. Pencegahan Terhadap Sirosis Hepatis	31
BAB III.KERANGKA KONSEPTUAL	33
BAB IV.METODE PENELITIAN	34
4.1.Jenis Penelitian.....	34
4.2.Waktu dan Tempat Penelitian	34
4.3.Populasi dan Sampel	34
4.4.Sumber Data.....	34
4.5.Pengolahan Data.....	35
4.6.Definisi Operasional.....	35
4.7.Alur Penelitian	36
BAB V. HASIL PENELITIAN.....	37
BAB VI. PEMBAHASAN.....	40

BAB VII.PENUTUP 43

7.1.Kesimpulan 43

7.2.Saran..... 43

DAFTAR PUSTAKA 45



DAFTAR TABEL

	Halaman
TABEL 2.1.1. Prevalensi karier Hepatitis B.....	6
TABEL 2.1.2. Gambaran Antigen dan Antibodi Virus Hepatitis B di Darah	8
TABEL 2.1.3. Penularan Hepatitis B dan Macam- Macam Akibat Infeksinya.....	14
TABEL 2.2.1. Klasifikasi Child pada Penderita Penyakit Hati	30
TABEL 5.1. Distribusi Frekuensi Penderita Sirosis Hepatis Menurut Hasil Pemeriksaan Serologi HBsAg Tahun 2006	37
TABEL 5.2. Distribusi Frekuensi Penderita Sirosis Hepatis dengan HBsAg Positif Menurut Jenis Kelamin tahun 2006	37
TABEL 5.3. Distribusi Frekuensi Penderita Sirosis Hepatis dengan HBsAg Positif pada tahun 2006 Menurut Usia Penderita	38
TABEL 5.4. Distribusi Frekuensi Penderita Sirosis Hepatis dengan HBsAg + pada tahun 2006 berdasarkan Daerah Tempat Tinggal Penderita	38
TABEL 5.5. Distribusi Frekuensi Penderita Sirosis Hepatis Dengan HBsAg + Menurut Kecamatan Tempat Tinggal Penderita di Kotamadya Padang	39

DAFTAR GAMBAR

GAMBAR 2.2.1. Partikel Dane.....	5
GAMBAR 2.2.2. Peristiwa Klinik dan Serologik pada Penderita Hepatitis B.....	10
GAMBAR 2.2.3. Spektrum Akibat Virus Hepatitis B	15



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hepatitis B sampai saat ini masih menjadi masalah kesehatan masyarakat baik secara global maupun nasional. Infeksi virus ini dianggap problem kesehatan yang sangat penting karena, berbeda dari hepatitis A, hepatitis B dapat bermanifestasi sebagai karier tanpa gejala, dan juga dapat berkembang menjadi hepatitis kronik, sirosis hepatis dan karsinoma hati. Selain itu, penyakit ini banyak mengenai laki-laki dan golongan umur 30-50 tahun yang merupakan golongan usia yang sangat produktif, dan juga dapat mengenai semua lapisan masyarakat (Julius, 1988; Shulman et al, 1992).

Virus hepatitis B diperkirakan telah menginfeksi 2 miliar manusia. Lebih dari 300 juta penduduk dunia menderita infeksi kronik, dan lebih dari 90% pengidap hepatitis kronik ini menetap di negara berkembang. Di Amerika Serikat, pada tahun 1983, dan dari 60000 kasus hepatitis, sekitar 45% adalah hepatitis B. Angka-angka ini masih jauh di bawah angka yang sebenarnya karena hanya 10-20 % kasus yang diperiksa dokter dilaporkan dan juga karena banyak penderita ringan yang tidak pergi berobat (Jawetz et al, 2000).

Di Asia, terutama Asia Tenggara, prevalensi hepatitis B sangat tinggi yaitu sekitar 8-20 %. Dan di Indonesia, prevalensi HBsAg berkisar antara 15-20% yang memberi sumbangan terbesar terhadap tingginya prevalensi hepatitis virus kronik. Di negara kita, penyakit ini ditemukan sepanjang tahun atau merupakan penyakit

endemis (Hadi, 2000; Hasan, 2005; Sampana dkk, 2001; Akbar dkk, 2003; Zubir, 2003).

Di beberapa daerah di Indonesia telah banyak dilaksanakan penelitian mengenai prevalensi hepatitis B antigen pada berbagai penyakit hati, salah satu diantaranya ialah pada sirosis hepatis. Di Surabaya dan Bandung (1972), dilaporkan frekuensi HBsAg positif pada sirosis hepatis sebesar 31,8%. Dishioaka dkk (1975), meneliti di beberapa kota di Indonesia dan mendapatkan frekuensi sebesar 37,5%. Mulyanto dkk di Mataram mendapatkan frekuensi HBsAg positif pada sirosis hepatis sebesar 69,5%. Julius dkk di Padang (1980) mendapatkan pada sirosis hepatis sebesar 73,6%. Soewignyo dkk di Mataram mendapatkan 72,2%. Sedangkan Nurul Akbar dkk di Jakarta mendapatkan 37,7% (Julius, 1988).

Tindakan pencegahan yang efektif untuk penyakit ini adalah dengan melakukan vaksinasi yang pada saat ini harganya masih sangat mahal sehingga belum terjangkau oleh masyarakat. Akhir-akhir ini pada beberapa pusat penelitian yang telah maju di Amerika dan Eropa, telah dikembangkan teknik pembuatan vaksin dengan metode rekayasa DNA, dimana diharapkan, harganya akan lebih rendah dari yang sekarang. Diharapkan pula pencegahan penyakit hepatitis virus B yang efektif akan banyak menurunkan insiden penyakit hati kronik termasuk sirosis hepatis di kemudian hari. Hal ini akan jelas pengaruhnya pada angka " life expectancy " penduduk Indonesia nantinya karena angka mortalitas penyakit ini sangat tinggi (Julius, 1988).

Dari data-data di atas, terlihat bahwa di Padang, frekuensi HBsAg positif pada sirosis hepatis cukup tinggi dibandingkan dengan berbagai daerah lainnya di

Indonesia (Julius, 1988). Hal ini mendorong penulis untuk meneliti prevalensi HBsAg positif pada sirosis hepatitis di RSUD Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2006.

1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan uraian di atas, permasalahan yang akan di bahas adalah :

- 1.2.1. Berapakah prevalensi HBsAg positif pada penderita sirosis hepatitis ?
- 1.2.2. Berapakah prevalensi HBsAg positif pada penderita sirosis hepatitis dibedakan menurut usia ?
- 1.2.3. Jenis kelamin manakah yang mempunyai frekuensi HBsAg positif pada sirosis hepatitis paling tinggi ?
- 1.2.4. Daerah tempat tinggal manakah yang memiliki frekuensi HBsAg positif paling tinggi ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui prevalensi HBsAg positif pada penderita sirosis hepatitis yang dirawat di ruang rawat inap RSUD Dr. M. Djamil Padang pada periode 1 Januari – 31 Desember 2006.

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1.3.2.1. Mengetahui prevalensi sirosis hepatitis dengan HBsAg positif.
- 1.3.2.2. Mengetahui prevalensi penderita sirosis hepatitis dengan HBsAg positif menurut kelompok usia .

1.3.2.3. Mengatahui prevalensi sirosis hepatis dengan HBsAg positif menurut jenis kelamin.

1.3.5.4. Mengatahui prevalensi sirosis hepatis dengan HBsAg positif menurut daerah tempat tinggal penderita.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Memberikan informasi data terbaru mengenai prevalensi HBsAg + pada penderita sirosis hepatis.

1.4.2. Sebagai bahan masukan bagi pemerintah terutama Dinas Kesehatan agar dapat memberikan perhatian yang serius bagi usaha-usaha pencegahan penularan virus hepatitis B, maupun usaha penanggulangan penyakit ini dan pencegahan perkembangan hepatitis B akut menjadi hepatitis kronis.

1.4.3. Sebagai bahan informasi mengenai bahaya infeksi virus hepatitis B karena komplikasinya diantaranya yaitu sirosis hepatis.

1.4.4. Sebagai bahan untuk penelitian lebih lanjut.

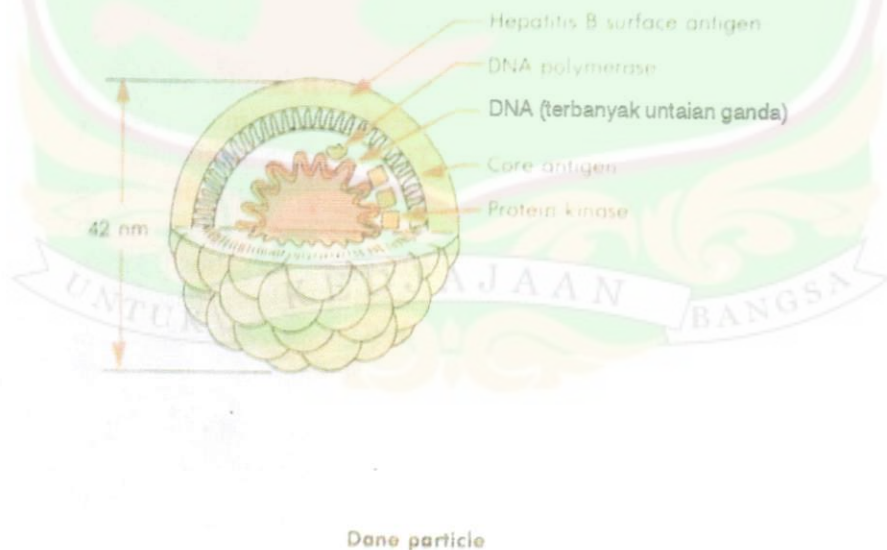
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hepatitis B Surface Antigen

2.1.1. Definisi

Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) adalah antigen yang berada di dalam serum orang yang terinfeksi virus hepatitis B, yang terdiri dari : lapisan protein luar (permukaan) dari partikel Dane. Antigen ini berupa protein yang diekspresikan pada permukaan luar virion dan pada struktur sferis dan tubuler yang lebih kecil (Isselbacher dan Dienstag, 1994). Antigen ini pertama kali ditemukan oleh seorang suku Aborigin Australia sehingga pada mulanya disebut Australian (Au). Juga dikenal sebagai Hepatitis Associated Antigen (HAA). HBsAg diukur dalam darah dan cairan tubuh lain dengan radioimmunoassay atau ELISA (Shulman et al,1994).



Gambar 2.1.1.Partikel Dane

Sumber : Sastrosoewignjo RI, Triyatni M, 1994

Selain itu, HBsAg dapat juga diperiksa dengan radioimmunoassay (RIA) dan reversed passive hemagglutination (RPHA) (Hendrarahardja, 1997).

HBsAg merupakan manifestasi serologik pertama yang muncul. HBsAg muncul dalam darah kurang lebih 6 minggu setelah infeksi dan akan menghilang kurang lebih sekitar 3 bulan. Persistensi HBsAg dalam darah lebih dari 6 bulan setelah infeksi, mengindikasikan bahwa penderita telah menjadi pengidap HBsAg. (Hendrarahardja, 1997).

2.1.2. Epidemiologi

Hepatitis virus B Tersebar di seluruh dunia. Terdapat lebih dari 250 juta pembawa virus ini di seluruh dunia.

Tabel 2.1.1 : Prevalensi Karier Hepatitis B

	Eropa (Utara, Barat, Tengah), Amerika Utara, Australia	Eropa Timur. Mediterania, USSR, Asia Barat Daya, Amerika Tengah, Amerika Selatan	China, Tenggara, (tropis)	Asia Afrika
HBsAg	0,1-0,5%	2-7%	8-20%	
Anti-HBs	2-6%	20-55%	70-95%	
Infeksi Neonatus	Jarang	Sering	Sangat sering	
Infeksi pada anak	Tidak sering	Sering	Sangat sering	

Sumber : British Medical Association, 1987.

Angka karier dan distribusi usia dari antigen permukaan berbeda dalam berbagai daerah (British Medical Association, 1987). Kira-kira sejuta orang pembawa virus ini hidup di AS, dan sekitar 25 % pembawa virus ini menjadi penderita hepatitis kronik aktif (Jawetz, 1996).

Di seluruh dunia, terjadi sejuta kematian pertahun yang dihubungkan dengan HBV. Hepatitis terjadi endemik dalam lembaga untuk gangguan mental, dan infeksi lebih sering terjadi pada orang-orang dewasa dengan keadaan sosio ekonomi yang buruk (Jawetz, 1996).

2.1.3. Gambaran Virus Hepatitis B

Virus Hepatitis B adalah virus yang memiliki struktur genom yang kompleks dan banyak partikel, termasuk dalam hepadnavirus (Hepatitis Associated DNA Virus), mempunyai serat ganda parsial / partially double stranded (Widjaja, 1997; Isselbacher dan Dienstag, 1994).

Virus HBV, dapat ditemukan dalam darah penderita, dan dapat ditemui 3 bentuk partikel virus yaitu (Japaries, 1996; Sastrosoewignjo, 1994) :

- a. Sferikal pleomorfik, diameter 17-25 nm, terdiri dari komponen selubung saja. Jumlahnya lebih banyak dari partikel lainnya.
- b. Tubular/filamen, diameter 22-220 nm, juga komponen selubung.
- c. Partikel virion lengkap/partikel Dane, terdiri dari selubung luar (HBsAg), diameter 42 nm, dan inti pusat (antigennya disebut HbcAg) yang berdiameter 27 nm, di dalam inti itu terdapat DNA serta enzim polimerase. HBcAg biasanya ditemukan dalam inti sel hati, tidak melayang bebas tanpa selubung dalam darah .

Protein yang dibuat virus ini, yang bersifat antigenik serta memberi gambaran tentang keadaan penyakit adalah (Sastrosoewignjo, 1994) :

- a. Antigen permukaan / surface antigen/ HBsAg yang berasal dari selubung. HBsAg terutama terdiri dari 2 polipeptida mayor. Protein mantel ini adalah produk dari gena S HBV (Isselbacher dan Dienstag, 1994).

b. Antigen core (HBcAg).

c. Antigen e (HBeAg).

Antibodi terhadap HBsAg, HbcAg, dan HBeAg dibentuk pada saat berbeda dan memiliki makna yang berbeda pula seperti yang dapat dilihat di tabel berikut :

Tabel 2.1.2. Keberadaan Antigen dan Antibodi Virus Hepatitis B di darah.

Pertanda	Makna
HBsAg + Anti HBs + IgM anti-HBc + IgG anti-HBc + HBeAg Anti-HBe + HBV DNA	Hepatitis B akut / kronik / karier Kebal terhadap infeksi oleh HBV Titer tinggi : Hepatitis B akut Titer rendah : Hepatitis B kronik HBsAg - : Paparan sebelumnya HBsAg + : Hepatitis B kronik Hepatitis B akut / persisten (continuous infectious state) Konvalesen (continuous infectious state)

Sumber : Sastrosoewignjo RI, Triyatni M, 1994.

2.1.4. Cara Penularan

HBsAg terdapat pada berbagai cairan tubuh seperti darah, air liur, keringat, sekret menstruasi dan vagina, cairan semen, kolostrum, air susu ibu, eksudat serosa, cairan serebrospinal, cairan sinovial, getah lambung, urin, cairan pleura, dan tinja. Semuanya ini terlibat dalam penularan infeksi B (British Medical Association, 1987; Isselbacher dan Dienstag, 1994; Japaries, 1996). Dahulu, infeksi HBV diduga hanya dapat ditularkan dengan pemindahan serum yang infeksius perkutan (parenteral), ternyata infeksi HBV juga dapat ditularkan dengan berbagai cara, baik parenteral maupun non parenteral (Soemohardjo, 1997).

Cara penularan hepatitis B dibagi atas (Soemohardjo, 1997; British Medical Association, 1987) :

1. Cara penularan melalui kulit

Suntikan, transfusi darah, atau pemberian produk yang berasal dari darah, tindakan pertolongan pertama, tindakan operatif, hemodialisis, tusuk jarum (akupunktur), pembuatan tato, tindik, sunat, juga bisa dari gigitan serangga yang menghisap darah, tato, pelubangan telinga dan hidung, tindakan laboratorium dengan alat yang tidak steril, atau inokulasi secara tak sengaja dengan pisau cukur.

Melalui kulit yang tidak utuh, misalnya melalui lesi, abrasi kulit, atau peradangan kulit yang berkontak dengan bahan yang infeksius. Di negara-negara berkembang, kelainan kulit sering merupakan sumber penularan infeksi.

2. Melalui selaput lendir

Melalui selaput lendir mulut, misalnya dari dokter gigi yang pengidap ke pasiennya yang menjalani perawatan gigi traumatis, hubungan seksual, dan melalui hubungan erat antar individu.

3. Cara penularan perinatal.

Ditularkan dari ibu pengidap kepada bayinya (British Medical Association, 1989).

2.1.5. Manifestasi Klinik

Infeksi virus ini, tidak hanya menimbulkan satu manifestasi klinis yang khas saja, tetapi menimbulkan satu spektrum berbagai manifestasi klinis yaitu :

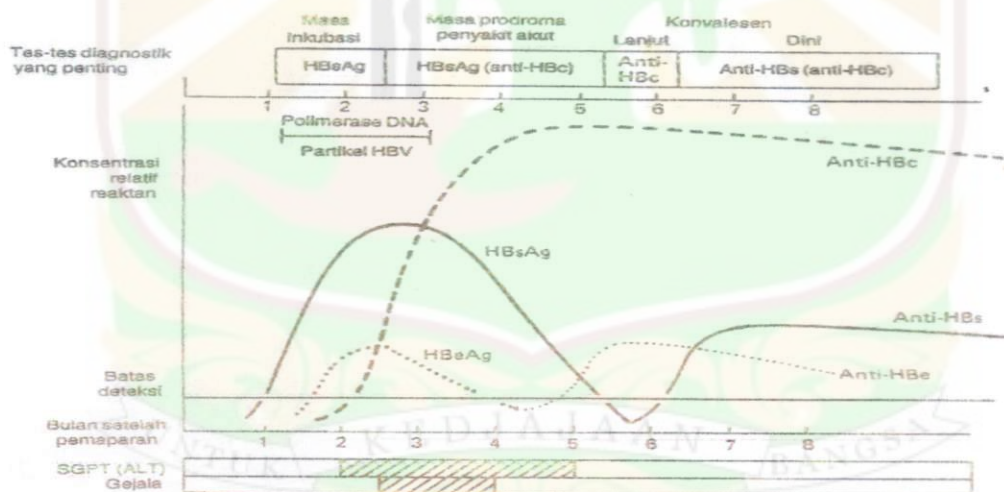
MILIK
UPT PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS ANDALAS

1. Hepatitis akut simptomatis

Perjalanan hepatitis akut terbagi atas masa inkubasi. Masa inkubasi hepatitis B adalah dari 30 hingga 180 hari, Fase praikterik (prodromal) yang berlangsung 3-14 hari, fase ikterik (1-6 minggu), dan fase penyembuhan (2-21 minggu).

2. Hepatitis akut asimtomatis

Ditemukannya prevalensi berbagai pertanda serologik infeksi hepatitis B yang tinggi pada para individu, yang tak pernah menderita suatu serangan infeksi hepatitis B akut, menunjukkan bahwa sesungguhnya lebih dari setengah kasus infeksi HBV, berlangsung secara asimtomatis subklinis atau anikterik. Kasus-kasus hepatitis B yang asimtomatik atau anikterik, lebih condong untuk berkembang menjadi kronik daripada kasus tipikal dengan ikterus (Hendrarahardja, 1997).



Gambar 2.1.2. Peristiwa- peristiwa klinik dan serologik yang terjadi pada penderita dengan hepatitis B.
Sumber : Jawetz E, Melnick E, Adelberg E, 1996.

Pertanda serologik pertama yang terdeteksi dalam serum adalah HBsAg. HBsAg dalam sirkulasi mendahului peningkatan aktivitas aminotransferase serum

dan gejala-gejala klinis dan tetap terdeteksi selama keseluruhan fase ikterus atau simptomatis dari hepatitis B akut dan sesudahnya. Pada kasus yang khas, HBsAg tidak terdeteksi dalam 1 hingga 2 bulan sesudah timbulnya ikterus dan jarang menetap lebih dari 6 bulan.

Setelah HBsAg hilang, antibodi terhadap HBsAg mulai terdeteksi dalam serum dan mulai terdeteksi sampai waktu yang tak terbatas sesudahnya. Kadang-kadang terdapat waktu tenggang beberapa minggu atau lebih yang memisahkan hilangnya HBsAg dalam darah dan timbulnya anti-HBsAg, yang disebut periode jendela / window period. Hilangnya HBsAg hampir selalu merupakan tanda penyembuhan hepatitis B. Dan jika HBsAg menetap lebih lama dari 6 bulan dalam serum, menandakan terjadinya infeksi hepatitis B kronik atau mengidap hepatitis B kronik (Isselbacher, Dienstag, 1998; Shulman, 1994).

2.1.6. Perjalanan Alamiah Virus Hepatitis B

Virus hepatitis B tidak bersifat sitopatik langsung terhadap hepatosit yang terinfeksi. Virus ini sedikit atau tidak menimbulkan kerusakan hepatosit. Kerusakan yang terjadi adalah sebagai akibat respon imun yang bekerja menghancurkan sel hepatosit yang mengandung virus hepatitis B di dalamnya. HBsAg dan HBcAg dapat berfungsi sebagai target antigen untuk sel T intrahepatik.

Selama infeksi HBV akut, berbagai mekanisme sistem kekebalan diaktifasi untuk membersihkan virus. Bersamaan dengan itu terjadi peningkatan serum transaminase, dan terbentuk antibodi spesifik terhadap protein HBV, yaitu anti HBs.

Segera setelah infeksi, mekanisme efektor sistem imun spesifik diaktifkan, antara lain adalah interferon. Interferon meningkatkan ekspresi HLA kelas I pada permukaan hepatosit yang terinfeksi, sehingga mempermudah sel sitotoksik mengenal hepatosit terinfeksi dan melisiskannya. Selanjutnya *Antigen Presenting Cell* (APC) seperti makrofag dan sel kuppfer akan memfagositosis dan mengolah HBV. Sel APC ini kemudian akan mempresentasikan antigen HBV dengan bantuan HLA (Human Leukosit Antigen) kelas II pada sel CD4⁺ (sel T *helper* atau th) sehingga terbentuk suatu kompleks yang akan mengeluarkan sitokin.

Sel CD4⁺ ini pada mulanya berupa Th0, dan akan berdiferensiasi menjadi Th1 dan Th2. Diferensiasi ini tergantung pada adanya sitokin yang mempengaruhinya. Bila banyak terdapat IL (Interleukin)-12 dan interferon γ , Th0 akan berdiferensiasi menjadi Th1. Sel Th1 ini kemudian menghasilkan sitokin seperti IL-2, IL-3, IL-6, dan IFN γ . Jika terdapat banyak IL-4, Th0 akan berdiferensiasi menjadi Th2. Sel Th2 akan menghasilkan sitokin seperti IL-4, IL-5, IL-10. Produk Th2 ini (misalnya Th10) merupakan produk yang bersifat anti inflamasi, sehingga diyakini bahwa mekanisme imun Th2 merupakan respon imun yang lebih lemah daripada Th1. Pada diferensiasi Th0 menjadi Th1 akan diproduksi IL-2 dan IFN γ yang akan mengaktifkan sel T sitotoksik untuk mengenali hepatosit terinfeksi HBV, dan melisiskan sel tersebut untuk membunuh virus. Pada hepatitis B kronis hal ini tidak terjadi, karena diferensiasi ternyata lebih dominan ke arah Th2, sehingga respon imun yang dihasilkan tidak efektif untuk eliminasi virus intrasel.

IL-2 yang dihasilkan kompleks Th dan APC akan mengaktifkan sel NK (Natural Killer) yang akan melisiskan sel yang terinfeksi. Induksi dan aktivasi

sitotoksis dan proliferasi sel NK ini bergantung pada interferon. Sel NK berperan penting untuk terjadinya resolusi infeksi virus akut. Pada hepatitis kronis, terdapat gangguan pada fungsi sel NK ini.

Perjalanan klinik virus hepatitis B umumnya dibagi menjadi 4 stadium :

Stadium 1 bersifat imun toleran. Pada stadium ini replikasi virus dapat berlangsung. Serum ALT (Alanin Transferase) mungkin sedikit meningkat dan tidak ada gejala klinik.

Stadium 2, pada stadium ini, respon imun muncul. Terjadi stimulasi sitokin sehingga terjadi sitolisis hepatosit secara langsung, dan terjadi inflamasi. Pada stadium ini HBeAg tetap diproduksi, tetapi serum DNA-HBV menurun jumlahnya karena sel yang terinfeksi juga menurun. Pada hepatitis akut, stadium ini merupakan periode simptomatik dan umumnya berlangsung 3-4 minggu. Pada hepatitis kronis stadium ini berlangsung selama 10 tahun lebih kemudian akan berlanjut menjadi sirosis dan komplikasinya.

Stadium 3, mulai saat ini mampu mempertahankan respon imunnya dan mampu mengeliminasi hepatosit yang terinfeksi, sehingga sel yang terinfeksi menurun jumlahnya dan replikasi virus aktif berakhir. Pada stadium ini tidak terdapat lagi HBeAg dan kemudian muncul anti HBeAg. Terjadi penurunan yang bermakna dari DNA virus, walaupun HBV DNA yang menetap juga banyak terlihat pada pasien.

Stadium 4, HBsAg menghilang dan timbul anti-HBs (Lee, 1997).

Berbagai respon inang, imunologik dan genetik, telah dikemukakan untuk menjelaskan tingginya frekuensi HBsAg yang menetap, yang terlihat lebih tinggi pada bayi atau anak-anak dibandingkan pada orang dewasa. Sekitar 95% bayi baru

lahir yang terinfeksi ketika dilahirkan, menjadi pembawa virus kronis, seringkali untuk selama hidupnya, seperti yang terlihat dalam tabel di bawah ini :

Tabel 2.1.3 Penularan virus hepatitis B dan macam-macam akibat infeksi

Penularan	Vertikal (Asia)	Kontak (Afrika)	Parenteral, Seksual
Usia saat infeksi	Baru lahir, bayi	Anak-anak	Remaja, dewasa
Penyembuhan dari infeksi akut	5%	20%	5-10%
Berkembang menjadi infeksi kronik	95%	80%	0,5%
Pembawa kronik (% populasi total)	10-20	10-20%	0,5%

Sumber : Jawetz E, Melnick J, Adelberg E, 1996.

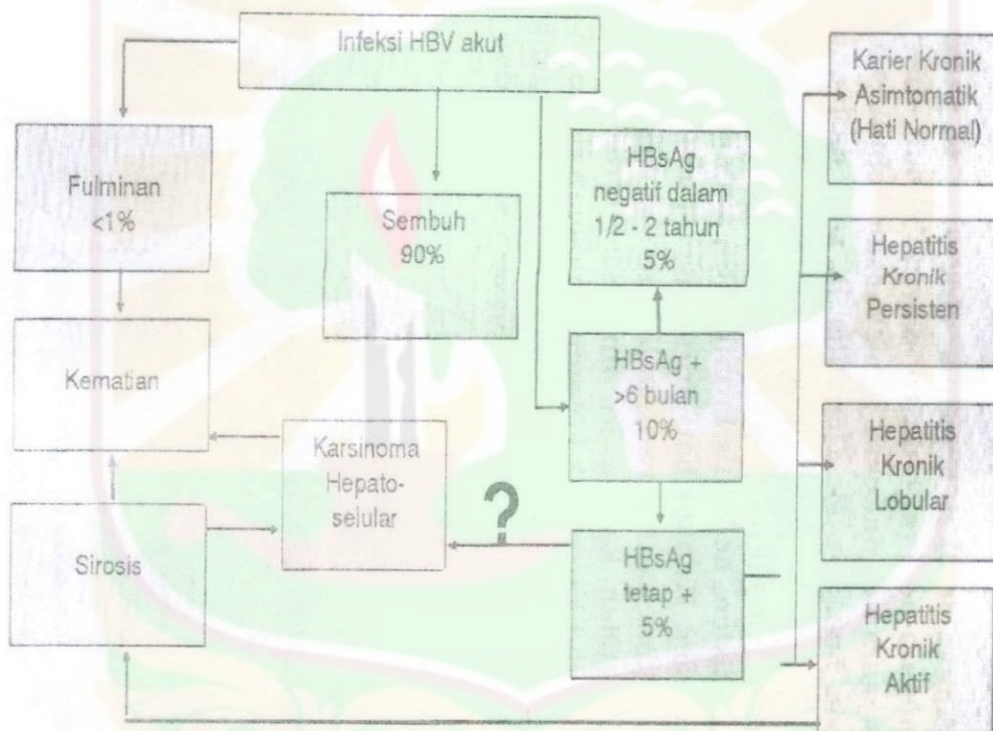
Resiko ini berkurang sejalan dengan waktu, sehingga risiko orang dewasa yang terinfeksi dan menjadi pembawa menurun sampai 10%. Karena itu, agar mencapai hasil maksimal untuk melawan status pembawa, vaksinasi harus diberikan pada minggu pertama kehidupan seseorang.

Diperkirakan, 10 % individu yang terkena infeksi HBV pada usia dewasa, tidak akan menjadi HBsAg negatif dalam waktu 6 bulan, dan dengan demikian, mereka akan menjadi pengidap kronik. Individu-individu ini biasanya akan tetap mempunyai HBsAg dalam waktu yang sangat lama bahkan sampai seumur hidupnya. Makin muda umur seseorang waktu terkena infeksi, makin besar kemungkinannya untuk menjadi pengidap kronik.

Penelitian juga menunjukkan bahwa laki-laki lebih mudah terkena infeksi HBV dibanding dengan wanita.

Infeksi HBV tanpa gejala atau subklinis biasanya cenderung menetap, sebaliknya, gejala yang jelas umumnya bersifat sementara (transien) dan HBsAg akan menjadi negatif.

Penelitian menunjukkan bahwa 40% pengidap infeksi kronis, yang dapat mencapai usia dewasa akan meninggal akibat penyakit hati akibat HBV misalnya sirosis dan kanker hati primer (Soemohardjo, 1997).



Gambar 2.1.3. Spektrum Akibat Hepatitis Virus B
Sumber : British Medical Association, 1987

2.2. Sirosis Hepatis

2.2.1 Definisi

Sirosis Hepatis adalah penyakit hati menahun yang ditandai oleh proses peradangan, nekrosis sel hati yang luas, usaha regenerasi nodul dan penambahan jaringan ikat difus. Nodul yang terbentuk ini, mengganggu susunan lobulus hati. Di dalam definisi diatas, jelas dimaksudkan bahwa fibrosis atau kolaps jaringan retikulum yang mungkin ditemukan pada hati yang mengalami peradangan berat dengan jumlah sel hati yang mengalami nekrosis yang banyak, bukanlah suatu sirosis hati. Demikian pula apabila ditemukan nodul-nodul dalam hati tanpa fibrosis, juga tidak dinamakan sirosis hati (Noer, 1999). Pembentukan jaringan ikat saja, seperti pada payah jantung, obstruksi saluran, juga pembentukan saluran empedu, juga ditemukan nodul-nodul saja dan transformasi nodular parsial bukanlah sirosis hati (Tarigan, 1996).

Sirosis dapat menimbulkan gangguan terhadap sirkulasi darah intrahepatik. Distorsi arsitektur hati akan menimbulkan perubahan sirkulasi mikro dan makro menjadi tidak teratur sebagai akibat dari penambahan jaringan ikat dan nodul tersebut. Pada kasus yang sangat lanjut, sirosis dapat menyebabkan kegagalan fungsi hati secara bertingkat (Tarigan, 1996; Price dan Wilson, 1992).

2.2.2.Epidemiologi

Insiden penyakit ini semakin meningkat secara bermakna sejak perang dunia II, sehingga menyebabkan sirosis menjadi penyebab kematian yang cukup menonjol.

Peningkatan ini sebagian diakibatkan oleh insiden infeksi virus hepatitis yang meningkat (Price dan Wilson, 1992).

Kejadian sirosis hati di dalam masyarakat sulit untuk diketahui. Pada umumnya, angka-angka yang berasal dari rumah sakit-rumah sakit di kota-kota besar di Indonesia memperlihatkan bahwa penderita pria lebih banyak daripada wanita, dengan perbandingan antara 1,5 sampai 2 : 1. Di RSCM pada tahun 1988, di bagian Ilmu Penyakit Dalam, tercatat 162 penderita, 94 orang pria dan 68 wanita, usianya yang terbanyak adalah antara 31 sampai 50 tahun (Noer, 1999). Di Medan, dalam kurun waktu 4 tahun, dari 1128 pasien penyakit hati yang dirawat di bagian Penyakit Dalam, didapatkan 819 pasien sirosis hati (72,7%), Perbandingan pria dan wanita 2,2 : 1 (Tarigan, 1996). Sedangkan Julius dkk, pada periode Mei sampai Agustus 1992 menemukan 25 penderita penyakit hati kronik, dan 18 orang (72%) diantaranya adalah penderita sirosis hepatis (Julius, 1992).

2.2.3. Patogenesis

Infeksi virus hepatitis tipe B/C menimbulkan peradangan pada sel-sel hati. Peradangan ini menyebabkan nekrosis yang meliputi daerah yang luas (hepatoselular), terjadi kolaps lobulus hati dan ini memicu timbulnya jaringan parut disertai oleh terbentuknya jaringan fibrosa difus dan nodul sel hati. Walaupun penyebabnya berbeda, gambaran histologi sirosis hati sama atau hampir sama. Septa bisa terbentuk dari sel retikulum penyangga yang kolaps dan berubah menjadi parut. Jaringan parut ini dapat menghubungkan daerah porta yang satu dengan yang lainnya atau porta dengan sentral (*bridging necrosis*).

Beberapa sel tumbuh kembali dan membentuk nodul dengan berbagai ukuran dan ini menyebabkan distorsi percabangan pembuluh hepatic dan gangguan aliran darah porta, dan menimbulkan hipertensi portal. Hal demikian dapat pula terjadi pada sirosis alkoholik, tapi prosesnya lebih lama. Tahap berikutnya, terjadi peradangan dan nekrosis pada sel duktules, sinusoid, retikulo endotel, dan terjadi fibrogenesis dan septa aktif. Jaringan kolagen berubah dari reversibel menjadi ireversibel bila telah terbentuk septa permanen yang aselular pada daerah porta dan parenkim hati. Gambaran septa ini bergantung pada etiologi sirosis. Pada sirosis dengan etiologi hemokromatosis, besi mengakibatkan fibrosis daerah periportal, pada sirosis alkoholik timbul fibrosis daerah sentral. Sel limfosit T dan makrofag menghasilkan limfokin dan monokin, mungkin sebagai mediator timbulnya fibrinogen. Mediator ini tidak memerlukan peradangan dan nekrosis aktif. Septal aktif ini berasal dari daerah porta, menyebar ke parenkim hati dan berawal di daerah porta. Pembentukan septa tingkat kedua ini yang amat menentukan perjalanan progresif sirosis hati. Pada tingkat yang bersamaan, nekrosis jaringan parenkim akan memacu pula proses regenerasi sel-sel hati.

Kolagen ada 4 tipe dengan lokasi sebagai berikut :

Tipe I : Lokasi daerah sentral

Tipe II : Sinusoid

Tipe III : Jaringan retikulin (sinusoid, porta)

Tipe IV : Membran Basal

Pada sirosis, terdapat peningkatan pertumbuhan semua jenis kolagen tersebut, pembentukan jaringan kolagen dirangsang oleh nekrosis hepatoselular, juga asidosis laktat merupakan faktor perangsang.

Regenerasi yang timbul akan mengakibatkan gangguan pembentukan susunan jaringan ikat tadi. Fibrogenesis dan regenerasi sel yang terjadi terus menerus yang berhubungan dengan peradangan dan perubahan vaskular intrahepatik serta gangguan kemampuan fungsi hati, pada akhirnya akan menghasilkan susunan hati yang dapat dilihat pada sirosis hati.

Pada mekanisme terjadinya sirosis, secara mekanik dimulai dari kejadian hepatitis viral akut, timbul peradangan luas, nekrosis luas, dan pembentukan nodul regenerasi oleh sel parenkim hati yang masih baik. Jadi, fibrosis pasca nekrotik adalah dasar timbulnya sirosis hati.

Pada mekanisme terjadinya sirosis hepatis secara imunologis, dimulai dengan kejadian hepatitis viral akut yang menimbulkan peradangan sel hati, nekrosis / nekrosis bridging dengan melalui hepatitis kronik agresif diikuti timbulnya sirosis hati. Perkembangan sirosis dengan cara ini memerlukan waktu sekitar 4 tahun, sel yang mengandung virus ini merupakan sumber rangsangan terjadinya proses imunologis yang berlangsung terus sampai terjadi kerusakan hati (Tarigan, 1996; Noer, 1999).

2.2.4. Klasifikasi

Tidak ada metode yang memuaskan untuk mengkategorikan sebagian besar penderita Sirosis. Etiologi dari berbagai bentuk sangat sedikit diketahui. Perubahan

morfologi, seringkali memberikan gambaran yang sama walaupun penyebabnya berbeda. Sebaliknya, penyebab tunggal dapat memberikan bermacam-macam perubahan morfologi (Robins dan Kumar, 1995).

Sirosis hepatitis diklasifikasikan berdasarkan (Tarigan, 1996) :

1. Klasifikasi menurut Etiologi (Tarigan, 1996)

Etiologi yang diketahui sebabnya antara lain :

a. Hepatitis virus tipe B dan C

Di negara-negara berkembang, agen-agen infeksi, khususnya virus hepatitis B dan C, adalah penyebab terbanyak (Arief-Masyoer dkk, 2001). Di daerah endemik infeksi virus hepatitis B seperti di Asia Tenggara, sampai 15 % populasi mungkin terinfeksi pada masa kanak-kanak dini, dan sirosis mungkin akhirnya akan terjadi pada seperempat dari karier kronik ini. Di Amerika Serikat, walaupun jarang terjadi, infeksi hepatitis B relatif ditemukan pada kelompok resiko tinggi, (seperti laki-laki homoseks yang suka berganti pasangan dan penyalah guna obat intravena) dan berperan dalam meningkatkan insiden sirosis. Di AS, Hepatitis C tampaknya merupakan penyebab banyak kasus sirosis yang terjadi setelah transfusi. Sebelum pemeriksaan penapisan darah, pada sekitar separuh pasien yang bertahan hidup sekitar 20 tahun atau lebih, terjadi sirosis (Isselbacher dan Podolsky, 1994).

b. Alkohol

Konsumsi alkohol berlebihan dalam jangka panjang merupakan satu-satunya penyebab penyakit hati yang paling penting di Amerika Serikat dan beberapa negara Barat. Penyalahgunaan alkohol yang kronik dapat

menyebabkan tiga bentuk perubahan jaringan hati, yaitu perlemakan hati, hepatitis alkoholik, dan sirosis hepatis (Robins dan Kumar, 1987; Lingappa, 2003).

c. Metabolik

Penyakit metabolik yang menyebabkan sirosis hepatis antara lain kolestasis kronik/sirosis biliar sekunder intra dan ekstrahepatik, obstruksi aliran vena hepatis (penyakit vena oklusif, sindrom Budd Chiari, perikarditis restriktif, gagal jantung kanan), gangguan imunologis (hepatitis lupoid, hepatitis kronik aktif), toksik dan obat-obatan, operasi pintas usus halus pada obesitas, malnutrisi, infeksi seperti malaria, sistosomiasis (biasanya ada hubungan dengan etiologi lain).

d. Etiologi yang tidak diketahui penyebabnya, disebut sirosis kriptogenik atau heterogenous.

2. Klasifikasi Morfologi Secara makroskopik, dibagi atas (Tarigan, 1996; Rubin, 2001) :

a. Sirosis mikronodular

Ditandai dengan terbentuknya septa tebal teratur, di dalam septa, parenkim hati mengandung nodul halus dan kecil merata tersebut di seluruh lobul. Besar nodulnya sampai 3 mm. Disebut juga sirosis Laenec, portal atau septal.

b. Sirosis makronodular

Ditandai dengan terbentuknya septa dengan ketebalan bervariasi, mengandung nodul yang besarnya juga bervariasi, ada nodul besar, nodulnya lebih dari 3 mm, didalamnya ada daerah luas dengan parenkim yang masih

baik atau terjadi regenerasi parenkim. Sirosis ini disebut juga sirosis postnekrotik, posthepatik, atau sirosis multilobular.

c. Sirosis campuran

3. Klasifikasi Fungsional

Menurut Tarigan, secara fungsi, sirosis hati dibagi atas sirosis dengan kompensasi baik (laten, sirosis dini) dan sirosis dekompensasi (aktif, disertai kegagalan hati dan hipertensi portal (Tarigan, 1996)).

2.2.5. Manifestasi Klinis

Pada tingkat awal gejala, penderita sirosis hati umumnya samar-samar dan tidak khas. Penyakit hati ditimbulkan oleh keaktifan proses hepatitis kronik yang masih berjalan bersamaan dengan sirosis hati yang telah terjadi. Dalam proses penyakit hati yang masih berjalan bersamaan dengan sirosis hati yang telah terjadi. Dalam proses penyakit hati yang berlanjut, sulit dibedakan hepatitis kronik aktif dengan permulaan sirosis yang terjadi atau sirosis dini (Noer, 1996; Tarigan, 1997).

Gambaran klinis sirosis dibagi dua stadium (Noer, 1996; Tarigan, 1997) :

1. Sirosis Kompensasi Sempurna.

Pada fase ini, sirosis hati mungkin tidak menimbulkan gejala untuk waktu yang lama, sehingga pasien tidak mengeluh sama sekali atau bisa juga keluhan samar-samar tidak khas .

Hampir semua penderita tidak merasa fit seperti biasa, merasa kemampuan jasmani dan kemampuan kerjanya menurun. Dan juga lebih cepat lelah akibat deplesi protein atau penimbunan air di otot.

Nafsu makan berkurang, anoreksia, dan ada kalanya disertai dengan keluhan saluran pencernaan yang tidak khas seperti perasaan kembung dan mual, dan kadang-kadang muntah.

Pada beberapa penderita, terdapat keluhan mencret atau buang air besar yang menjadi lebih sering dari biasanya, tetapi ada kalanya juga terdapat gejala konstipasi.

Berat badan makin berkurang, dan terjadi pengurangan masa otot terutama mengurangnya massa otot pada daerah pektoralis mayor.

Pada keadaan yang lebih lanjut, dapat terjadi pembengkakan pada kedua tungkai bawah, bila seseorang terlalu banyak berdiri, dan gejala ini akan hilang pada saat orang itu berbaring.

Keluhan dan gejala diatas tidaklah jauh berbeda dengan gejala hepatitis kronis aktif tanpa sirosis dan tergantung pada luasnya parenkim hati.

2. Fase Dekompensasi.

Pada fase ini, diagnosis telah dapat ditegakkan dengan pemeriksaan klinis, laboratorium dan pemeriksaan penunjang lainnya.

Bisa terjadi komplikasi kegagalan hati dan hipertensi portal seperti eritema palmaris, spider nevi, vena kolateral pada dinding perut, ikterus, edema pretibial dan asites. Ikterus dengan air kemih berwarna seperti air teh pekat mungkin disebabkan proses radang berlanjut atau transformasi ke arah karsinoma hati.

Keluhan gangguan pembekuan darah, seperti perdarahan gusi, epistaksis, gangguan siklus haid, atau berhentinya haid.

Terkadang pasien juga mendapatkan akibat infeksi sekunder, atau akibat aktifitas sirosis itu sendiri.

Hematemesis, hematemesis dan melenas atau melenas saja akibat perdarahan varises esofagus. Perdarahan bisa masif dan menyebabkan pasien jatuh ke dalam renjatan. Dapat pula terjadi ensefalopati hepatis sampai koma hepatis.

2.2.6. Pemeriksaan Klinis

Pada tingkat awal, pemeriksaan jasmani tidak banyak memperlihatkan kelainan-kelainan yang nyata. Keadaan gizi yang kurang, akan terlihat pada berkurangnya massa otot tubuh, terutama di daerah pektoralis. Pada keadaan yang agak lanjut, penurunan berat badan ini dikompensasi oleh retensi cairan tubuh yang bertambah dalam bentuk asites.

Sklera tidak terlalu ikterus. Keadaan yang menyebabkan ikterus adalah peradangan hati yang masih aktif, sebagai pertanda dari keaktifan sirosis hati.

Anemia ringan dapat disebabkan oleh penambahan volume intravaskular akibat retensi cairan, juga oleh defisiensi gizi terutama asam folat.

Kelainan saluran cerna atas berupa gastritis erosif, atau ulkus peptik, dapat menyebabkan perdarahan yang mikroskopik. Pada keadaan lebih lanjut, anemia dapat terjadi dalam kaitannya dengan hipersplenisme.

Hiperestrogenisme dapat ditemukan pada sirosis hati yang aktif. Ditemukan pelebaran arteriol bawah kulit terutama pada punggung dan dada, yang disebut spider nevi. Selain itu juga terdapat palmar eritem yang ditemukan pada ujung-ujung jari dan tangan. Gejala lain pada hiperestrogenisme adalah ginekomastia, hiperpigmentasi pada areola mammae, alopesia atau kehilangan rambut pada aksila, daerah pektoralis

dan pubis. Pada pria dapat terjadi impotensi dan atrofi testis dan pada wanita, dapat terjadi berkurangnya menstruasi sampai amenorrhea.

Pada tingkat permulaan, terdapat pembesaran hati, perabaannya padat, tidak keras, permukaan tidak rata, sampai sedikit bertonjolan, pinggir tumpul dan kurang rata, pada penekanan tidak timbul rasa nyeri yang hebat. Pada tingkat yang agak lanjut, lobus kanan mungkin mengalami sedikit pengerutan sedangkan lobus kiri masih ada pembesaran. Pada tingkat yang lebih lanjut lagi, pengerutan hati merata mengenai lobus kanan dan kiri sehingga hati sulit diraba, produksi albumin berkurang disamping hipertensi portal. Hipoalbuminemia dan peniggian tekanan porta dapat menyebabkan asites.

Splenomegali ditemukan pada 30% kasus sirosis. Splenomegali merupakan bagian dari hiperaktivitas sistem retikuloendotelial yang berlainan dengan peradangan kronis yang masih berlangsung. Pada keadaan yang lebih lanjut, splenomegali merupakan tanda hipertensi portal.

Hipertensi portal akan mendorong timbulnya pembuluh kolateral antara peredaran splanknikus dan pembuluh darah sistemik.

Yang berpotensi berbahaya adalah varises pembuluh daerah distal esofagus dan kardial lambung. Varises yang pecah akan menimbulkan perdarahan yang besar, sehingga menimbulkan kegawatan (Tarigan, 1997).

2.2.7. Pemeriksaan Laboratorium.

1. Darah tepi

Sebagai akibat dari hipersplenisme, Hb mungkin agak rendah, gambaran normositik normokrom, leukosit rendah dan trombosit rendah.

2. Urin normal, pada sirosis alkokolik dapat ditemukan peninggian urobilinogen.
3. Pemeriksaan biokimia, yaitu :
 - a. Kolesterol serum rendah, bilirubin total meninggi tetapi jarang amat meninggi sampai 10 mg% sampai 15 mg%. Bila lebih meninggi berarti terjadi obstruksi kandung empedu atau transformasi ke arah keganasan.
 - b. Fraksi bilirubin direk dan indirek umumnya hampir sama.
4. Protein total rendah, fraksi protein akan memperlihatkan albumin yang menurun, dan globulin yang meninggi. Kadar albumin merendah merupakan cermin kemampuan sel hati berkurang. Albumin yang menurun, dan globulin yang merupakan tanda kurangnya daya tahan dalam menghadapi stres seperti tindakan operasi.
5. Pemeriksaan Kolinesterase untuk menilai kemampuan sel hati. CHE akan menurun, bila terjadi kerusakan sel hati.
6. Pemeriksaan kadar elektrolit penting dalam penggunaan diuretik dan pembatasan garam dalam diet.
7. Perpanjangan masa protrombin merupakan petunjuk adanya penurunan fungsi hati.
8. Peninggian kadar gula darah menunjukkan kurangnya sel hati membentuk glikogen

9. Pemeriksaan marker serologi pertanda virus seperti HBsAg/Anti-HBs, HBeAg/HBeAb, HBV DNA, HCV DNA, penting dalam menentukan etiologi sirosis.
10. Pemeriksaan alfa fetoprotein penting untuk menentukan apakah telah terjadi keganasan (Tarigan, 1997; Noer, 1997; Isselbacher dan Podolsky, 1998).

2.2.8. Pemeriksaan Penunjang Lainnya

Menurut Tarigan dan Noer, pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah antara lain :

1. Radiologi
2. Esofagoskopi
3. Ultrasonografi
4. Sidikan hati
5. Tomografi komputerisasi
6. Angiografi
7. ECRP (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography).

Pemeriksaan penunjang lain adalah pemeriksaan cairan asites dengan melakukan punksi asites (Tarigan, 1996; Noer, 1997).

2.2.9. Diagnosis

Sirosis hati berada dalam fase kompensasi maupun dekompensasi. Diagnosis sering terlambat karena pada fase kompensasi, gejala klinik tidak spesifik.

Diagnosis sirosis dapat secara non invasif atau invasif.

1. Non invasif

a. Diagnosis klinis

Menurut Suharyono Subandri, bila terdapat 5 dari 7 gejala klinis berikut, maka sudah dapat digakkan diagnosis sirosis hati dekompensasi. Gejala-gejala klinis itu yaitu asites, splenomegali, perdarahan varises, albumin rendah, palmar Eritem, spider nevi, dan vena kolateral (Tarigan, 1997).

b. Data-data pemeriksaan laboratorium

Penanda adanya kegagalan fungsi hati yang merupakan penanda sirosis yang tidak langsung. Contohnya, kadar albumin, massa protrombin, dan lain lain

Penanda adanya fibrosis bisa tidalk langsung contohnya ApoLipoprotein (Apo L) dan langsung contohnya hyaluronic acid.

c. Endoskopi

Dengan penggunaan endoskopi, akurasi pada varises esofagus sekitar 77% dan dengan menambahkan gejala saluran pencernaan, akurasinya mencapai 92% .

d. Radiologi

Banyak gejala sirosis dideskripsikan dengan USG (Ultrasonografi) seperti hipertrofi, permukaan bernodul, asites dan lain-lain.

2. Invasif

Biopsi hati merupakan gold standard untuk diagnosa sirosis. Namun, pemeriksaan

ini tidak nyaman, membutuhkan perawatan di rumah sakit dan tidak murah.
(Balabaud, 2001).

2.2.10. Komplikasi

1. Enselopati Hepatikum

Enselopati hepatic didefinisikan sebagai gangguan fungsi sistem syaraf pusat disebabkan oleh insufisiensi hati. Ini merupakan gangguan neuropsikiatrik ditandai dengan gangguan kepribadian kognitif, fungsi motorik atau level kesadaran. Ensefalopati hepatic biasanya reversibel. Terdapat bukti pada pasien bahwa kelainan ini didahului oleh penyakit hepatoseluler, shunt kolateral sistemik, atau keduanya. Maka dari itu, dapat disebabkan oleh penyakit hati yang akut dan massif atau kronik seperti sirosis (Greenberger, 1981).

2. Peritonitis Bakterial Spontan

Diagnosis penyakit ini harus dipikirkan pada pasien dengan asites disertai demam, nyeri abdomen, ensefalopati, hipotensi, atau sindrom hepatorenal (Greenberger, 1981). Pasien yang dicurigai harus diberi terapi empiris dengan sefoksamin atau ampisilin dan aminoglikosid bila diagnosa dicurigai pertama kali karena pada sebagian besar kasus ditemukan basil Gram negatif enterik (Isselbacher dan Podolsky, 1998).

3. Sindrom Hepatorenal

Sindrom ini merupakan perburukan azotemia disertai dengan retensi sodium berlebihan dan oliguria tanpa diketahui adanya penyebab disfungsi ginjal. Penyebab sindrom ini tidak diketahui, tetapi tampaknya melibatkan perubahan hemodinamik ginjal (Isselbacher dan Podolsky, 1998). Lebih dari 90% pasien dengan hepatorenal

meninggal dan jarang kematiannya disebabkan oleh kegagalan fungsi ginjal, tetapi malahan lebih banyak disebabkan oleh sepsis, ensefalopati, atau perdarahan (Stump, 1991).

2.2.11. Prognosis

Prognosis tergantung pada luasnya kerusakan hati atau kegagalan fungsi hepatoseluler, beratnya hipertensi portal, dan timbulnya komplikasi lain (Arief-Mansyoer dkk, 2001).

Klasifikasi Child digunakan sebagai petunjuk prognosis pada pasien sirosis hati (Tarigan, 1996; Arief-Mansyoer dkk, 2001).

Tabel 2.2.1 Klasifikasi Child (modifikasi) pada penderita sirosis hati

Parameter Klinis	Derajat Klasifikasi		
	A	B	C
Bilirubin	< 2	2-3	> 3
Albumin	> 3,5	3-3,5	< 3
Asites	Tidak ada	Terkontrol	Sulit Dikontrol
Defisit Neurologis	Tidak ada	Minimal	koma
Nutrisi	Baik	Cukup	Kurang

Sumber : Tarigan, 1996; Arief-Mansyoer dkk, 2001.

Mortalitas Child A pada operasi sekitar 10-15%, B 30%, dan C di atas 60%.

2.2.12. Penatalaksanaan

Penderita sirosis hepatitis membutuhkan istirahat yang cukup dan makanan yang adekuat dan seimbang. Protein diberikan dengan jumlah 1-1 ½ g/kg berat badan. Lemak antara 30-40% jumlah kalori dan sisanya adalah hidrat arang.

Bila timbul tanda-tanda ensefalopati, jumlah protein dikurangi dan perlu menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit.

Antibiotik yang sesuai diberikan jika terjadi infeksi. Asites dan edema diatasi dengan pembatasan jumlah pemberian cairan NaCl. Jika terjadi pecahnya varises esofagus atau perdarahan saluran cerna, perhatikan jumlah darah yang hilang dan atasi tanda-tanda vital yang terganggu. Varises esofagus yang pecah harus ditutup dan tekanan portal harus diturunkan melalui operasi shunt (Noer, 1996).

Beberapa tumbuhan dan terapi secara tradisional dilaporkan efektif mengurangi penderita sirosis hepatitis. Penelitian tentang hal ini sampai sekarang terus dilakukan. Salah satu tanaman obat, *Silybum marianum* terbukti sangat bermanfaat untuk penderita sirosis hepatitis (Bonis PAL, 2001). Sylimarín dan Curcuma adalah preparat herbal yang paling sering dipakai untuk mengobati penyakit hati (Akbar dkk, 2003).

2.2.13. Pencegahan Sirosis Hepatis

1. Vaksinasi terhadap hepatitis B

Imunisasi hepatitis B, diberikan sesuai dengan prevalensi infeksi di suatu daerah, yaitu :

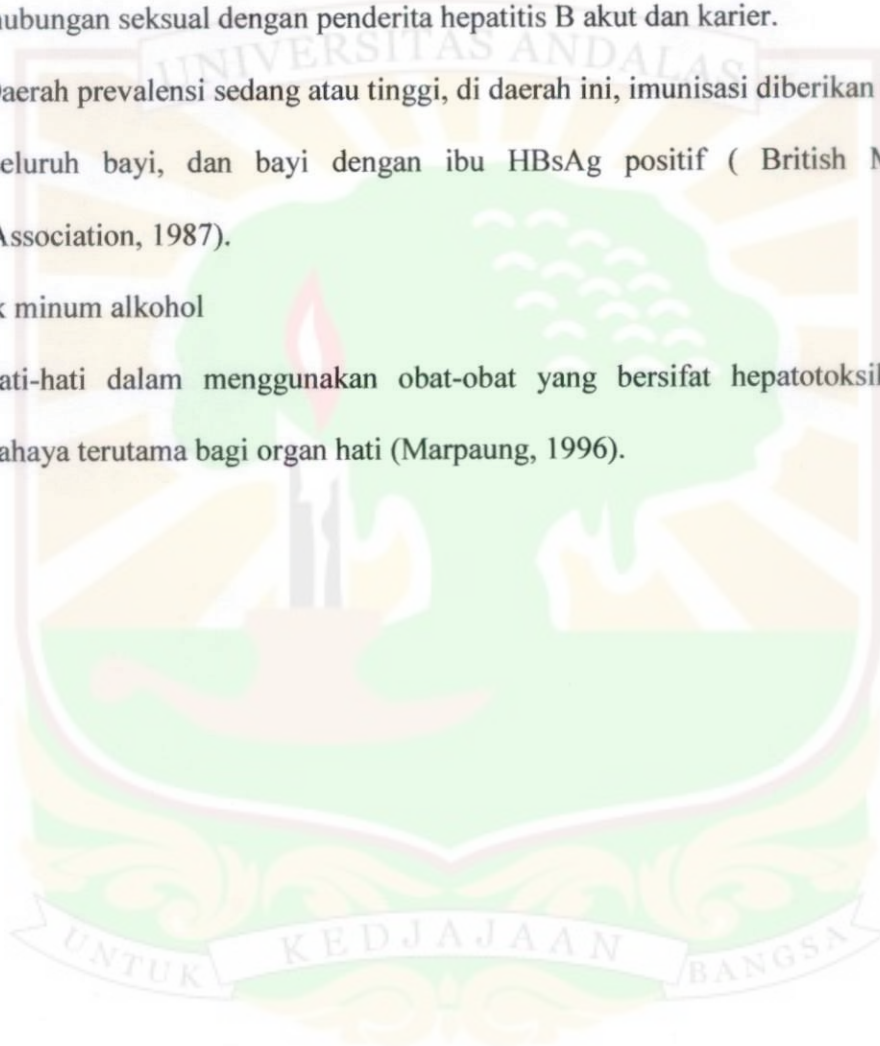
a. Daerah prevalensi rendah

Jika belum terjadi pemaparan terhadap virus hepatitis B, dapat diberikan imunisasi kepada individu yang dikategorikan dalam golongan yang beresiko tinggi terinfeksi virus ini, antara lain tenaga kesehatan pilihan, penderita hemodialisis, penderita dalam lembaga, penderita ketagihan obat,

homoseksual pria, dan tenaga militer yang dikirimkan ke daerah berisiko tinggi.

Sedangkan pemberian imunisasi setelah terjadi pajanan, misalnya diberikan pada bayi dengan ibu HBsAg positif, dan individu yang melakukan hubungan seksual dengan penderita hepatitis B akut dan karier.

- b. Daerah prevalensi sedang atau tinggi, di daerah ini, imunisasi diberikan kepada seluruh bayi, dan bayi dengan ibu HBsAg positif (British Medical Association, 1987).
2. Tidak minum alkohol
3. Berhati-hati dalam menggunakan obat-obat yang bersifat hepatotoksik yang berbahaya terutama bagi organ hati (Marpaung, 1996).



BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL



BAB IV

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif berdasarkan data yang diambil dari rekam medik penderita sirosis hepatitis yang dirawat di ruang rawat inap bagian Ilmu Penyakit Dalam Perjan. RS. Dr. M. Djamil Padang pada periode 1 Januari 2006 sampai dengan 31 Desember 2006.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Bagian Rekam Medik Perjan. RS. Dr. M. Djamil Padang dimulai dari September sampai Desember 2007.

3.3 Populasi dan Sampel

Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien yang didiagnosis sebagai sirosis hepatitis yang dirawat di ruang rawat inap Bagian Ilmu Penyakit Dalam RS. Dr. M. Djamil Padang pada periode 1 Januari 2006 sampai 31 Desember 2006. Sampel penelitian adalah seluruh penderita sirosis hepatitis yang melaksanakan tes serologi HBsAg.

3.4 Sumber Data

Data diambil dari arsip rekam medik penderita sirosis hepatitis di Bagian Rekam Medik Perjan. RS. Dr. M. Djamil Padang periode 1 Januari 2006 sampai dengan 31 Desember 2006.

Data yang diambil meliputi :

1. Identitas penderita yaitu usia, jenis kelamin, dan daerah tempat tinggal.
2. Hasil pemeriksaan serologi HBsAg pada penderita sirosis hepatitis.

3.5 Pengolahan Data

Semua data yang diambil dari rekam medik penderita sirosis hepatitis dipisahkan dan dikelompokkan menurut umur, jenis kelamin dan tempat tinggal secara manual, kemudian disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi, berupa:

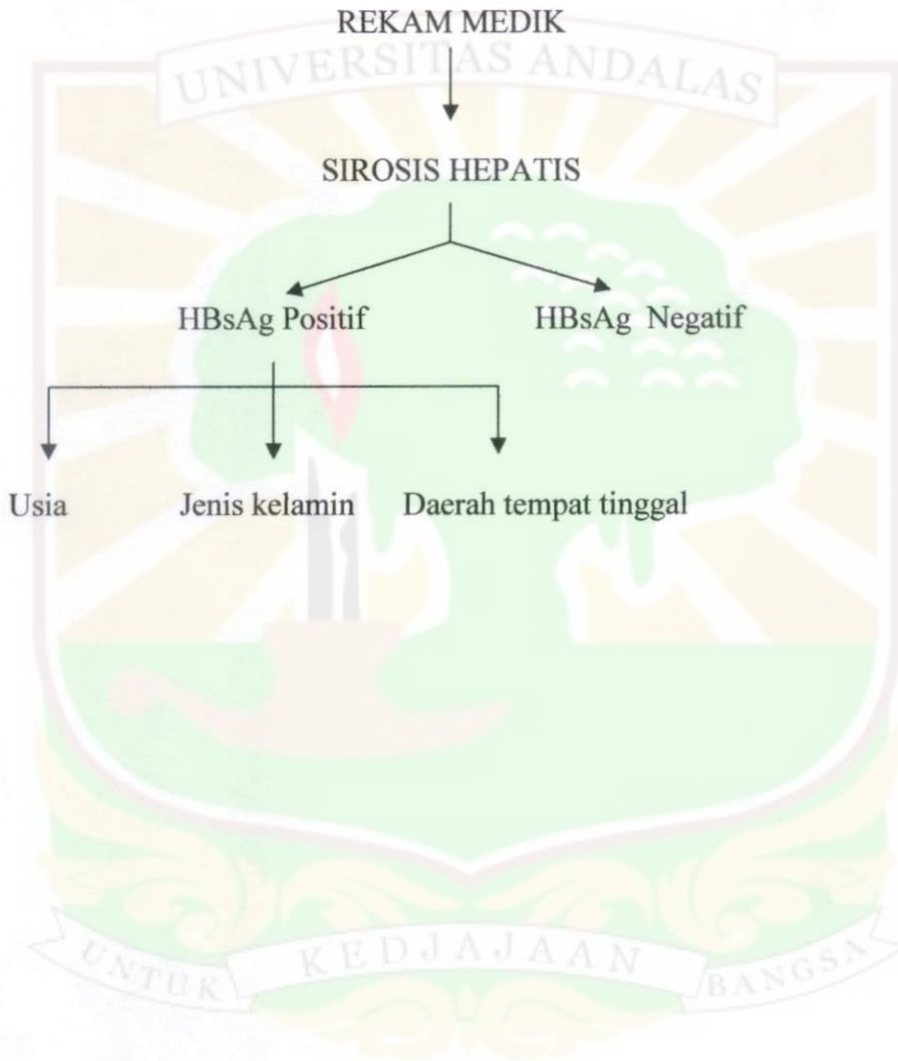
- 3.5.1. Prevalensi HBsAg positif pada penderita sirosis hepatitis.
- 3.5.2. Prevalensi penderita sirosis hepatitis dengan HBsAg positif menurut kelompok usia .
- 3.5.3. Prevalensi sirosis hepatitis dengan HBsAg positif menurut jenis kelamin.
- 3.5.4. Prevalensi sirosis hepatitis dengan HBsAg positif menurut daerah tempat tinggal penderita.

3.6 Definisi Operasional

- 3.6.1. Prevalensi adalah gambaran tentang frekwensi penderita lama dan penderita baru sirosis hepatitis dengan HBsAg positif pada periode 1 Januari 2006 sampai dengan 31 Desember 2006 di Perjan. RS. Dr. M. Djamil Padang.
- 3.6.2. HBsAg positif adalah hasil pemeriksaan serologi HBsAg yang menunjukkan hasil positif dengan metode RPHA (Reversed Passive Hemagglutination) yang diperoleh dari rekam medik pasien

3.6.3. Sirosis hepatis adalah penyakit hati menahun yang didiagnosis oleh dokter spesialis penyakit dalam.

3.7. Alur Penelitian



BAB V

HASIL PENELITIAN

Dari hasil penelitian, ditemukan 79 kasus sirosis hepatis, tetapi hanya dapat diambil 58 kasus yang disebabkan oleh tidak ditemukannya sebagian dari rekam medik.

Tabel 5.1. Distribusi Frekuensi Penderita Sirosis Hepatis Menurut Hasil Pemeriksaan Serologi HBsAg Tahun 2006

Hasil Pemeriksaan HBsAg	Jumlah (orang)	Persentase (%)
HBsAg +	35	60,3
HBsAg -	23	39,7
Total	58	100

Dari tabel 5.1 di atas dapat dilihat bahwa jumlah penderita sirosis hepatis dengan HBsAg positif lebih banyak dibandingkan dengan HBsAg negatif, yaitu dengan perbandingan 1,5 : 1. Dapat juga dilihat bahwa angka kejadian HBsAg + Pada sirosis hepatis adalah sebesar 60,3 %

Tabel 5.2. Distribusi Frekuensi Penderita Sirosis Hepatis dengan HBsAg + Menurut Jenis Kelamin tahun 2006

Jenis Kelamin	Jumlah (orang)	Persentase (%)
Laki-laki	21	60
Perempuan	14	40
Total	35	100

Tabel 5.2 memperlihatkan bahwa penderita sirosis hepatis dengan HBsAg +, frekuensinya lebih tinggi pada jenis kelamin laki-laki daripada perempuan, dengan perbandingan 3 : 2.

Tabel 5.3. Distribusi Frekuensi Penderita Sirosis Hepatis dengan HBsAg + pada tahun 2006 Menurut Usia.

Usia	Jumlah (orang)	Persentase (%)
10 – 19	1	2
20 – 29	0	0
30 – 39	19	54,3
40 – 49	11	31,42
50 – 59	8	22,86
60 – 69	4	11,43
≥ 70	2	5,7
Total	35	100

Dapat dilihat dari tabel 5.3, bahwa frekuensi tertinggi didapatkan pada golongan umur 30-39 tahun, dengan persentase 54,3 %.

Tabel 5.4. Distribusi Frekuensi Penderita Sirosis Hepatis dengan HBsAg + pada tahun 2006 berdasarkan Daerah Tempat Tinggal Penderita

Daerah Tempat Tinggal	Jumlah (orang)	Persentase (%)
Kotamadya Padang	19	54,3
Kotamadya Padang Panjang	1	2,8
Kab. Tanah Datar	1	2,8
Kab. Solok	2	5,7
Kab. 50 Kota	1	2,8
Kab Pasaman	2	5,7
Kab. Pesisir Selatan	3	8,5
Propinsi Jambi	5	14,2
Propinsi Lampung	1	2,8
Total	35	100

Dari tabel, dapat dilihat bahwa daerah tempat tinggal yang memiliki frekuensi Sirosis Hepatis dengan HBsAg positif paling tinggi adalah Kotamadya Padang dengan persentase 54,3 %.

Tabel 5.5. Distribusi Frekuensi Penderita Sirosis Hepatis Dengan HBsAg + Menurut Kecamatan Tempat Tinggal Penderita di Kotamadya Padang

Kecamatan	Jumlah (orang)	Persentase (%)
Nanggalo	1	5,3
Pauh	2	10,5
Kuranji	6	31,5
Lubuk Begalung	2	10,5
Bungus	2	10,5
Padang Barat	1	5,3
Padang Timur	1	5,3
Padang Selatan	4	21
Total	19	100

Dapat terlihat dari tabel bahwa Kecamatan yang memiliki frekuensi paling tinggi adalah Kecamatan Kuranji, yaitu sebesar 31,5 %.

BAB VI

PEMBAHASAN

Selama periode 1 Januari 2006 sampai dengan 31 Desember 2006, tercatat 79 kasus penyakit sirosis hepatitis di RS. Dr. M. Djamil Padang, namun karena hanya dapat ditemukan 58 rekam medis dari 79 kasus yang ada, maka sampel yang dapat diambil, berjumlah 58 kasus.

Dari sampel, didapatkan bahwa 35 penderita diantaranya menunjukkan hasil tes serologi HBsAg positif, sedangkan 23 orang penderita lainnya dengan HBsAg negatif. Dengan kata lain, didapatkan prevalensi HBsAg positif pada kasus sirosis hepatitis sebesar 60,3 % (tabel 5.1). Bila dibandingkan dengan hasil penelitian sebelumnya di kota Padang, oleh beberapa orang peneliti antara lain oleh Julius pada tahun 1986 memperoleh 40,4 % , Dewi Susanti Febri (1997),mendapatkan prevalensi 40,15 %. Hafiz pada tahun 2000, sebesar 39 %, dan tahun 2001 sebesar 42,86 %, dapat dilihat bahwa terjadi peningkatan frekuensi HBsAg positif pada penderita sirosis hepatitis yang cukup signifikan.

Jika hasil ini juga dibandingkan dengan penelitian lain yang serupa di beberapa daerah di Indonesia, seperti oleh Soewignyo dkk (1980) yang mendapatkan di Mataram pada sirosis hepatitis sebesar 72,2 %, di Jakarta oleh Nurul Akbar (1981) mendapatkan prevalensi sebesar 37,7 % maka terlihat adanya variasi. Mungkin perbedaan ini disebabkan oleh kondisi geografis Indonesia yang berupa kepulauan yang berbeda-beda gaya hidup, kebiasaan dan budayanya, sehingga pola penyebaran penyakitpun tidak sama di masing-masing daerah tersebut (Julius, 1988).

Menurut jenis kelamin penderita, diperoleh prevalensi HBsAg 60 % pada laki-laki, dan 40 % pada perempuan, atau dengan perbandingan perempuan dan laki-laki 3:2. Hasil ini relatif tinggi jika dibandingkan dengan penelitian sebelumnya yang juga dilaksanakan di tempat yang sama oleh Hafiz, dengan hasil penelitian berupa ratio Laki-laki dan perempuan 2,9 : 1 pada tahun 2000 dan 2,43 : 1 pada tahun 2001 dan juga dari penelitian yang sama di Bandung (1996) oleh Hadi yang memperoleh perbandingan 1,64 : 1. Dari hasil penelitian diatas juga diperoleh gambaran secara umum bahwa penderita sirosis hepatis laki-laki selalu memiliki prevalensi HBsAg positif lebih tinggi daripada perempuan. Hal ini sampai sekarang belum diketahui penyebab pastinya, namun penulis menduga ini mungkin disebabkan oleh karena laki-laki memiliki kemungkinan lebih besar untuk berkontak dengan virus hepatitis B daripada perempuan. Antara lain misalnya disebabkan oleh gaya hidup, pemakaian narkotika dengan jarum suntik, melalui tato, dan kebiasaan pemakaian bersama alat cukur (Hasan, 2007).

Dari tabel 5.3, dapat dilihat bahwa prevalensi HBsAg berdasarkan usia penderita didapatkan paling tinggi pada golongan usia 30-39 tahun, hal ini sangat menarik, karena secara umum, pada penelitian-penelitian yang dilakukan pada tahun-tahun sebelumnya baik di kota Padang maupun di kota-kota lainnya di Indonesia selalu mendapatkan prevalensi tertinggi pada golongan umur 40 keatas. Menurut penulis, ini penting untuk diperhatikan, sebab golongan usia 30-39 tahun merupakan golongan usia produktif (Julius, 1988), sehingga adanya penyakit ini tentunya sangat menurunkan kualitas hidup penderita dan mungkin juga orang-orang disekitarnya. Selain itu, diketahui bahwa, dibutuhkan waktu yang sangat lama bagi hepatitis B

untuk dapat berkembang menjadi sirosis hepatis sehingga penulis berasumsi bahwa penderita pada penelitian ini, umumnya mungkin terinfeksi hepatitis B pada waktu bayi, yang terjadi melalui penularan secara vertikal dari ibu (British Medical Association, 1987). Dari fenomena tingginya prevalensi HBsAg pada golongan usia yang relatif muda ini mungkin disebabkan oleh karena tidak adanya pemberian vaksinasi Hepatitis B pada bayi sebelum tahun 1997 (Handayani, 2005).

Bila dibedakan menurut daerah tempat tinggal penderita, prevalensi HBsAg pada sirosis didapatkan paling tinggi pada penderita yang bertempat tinggal di kota Padang dengan persentase 54,3 %. Hasil ini lebih tinggi bila dibandingkan dengan hasil yang pernah diperoleh oleh Julius pada penelitiannya di Padang tahun 1986 yaitu 40,4% (Julius, 1986). Peningkatan ini mungkin disebabkan oleh maraknya pemakaian narkoba dengan jarum suntik di kalangan pemuda, sanitasi lingkungan dan perbedaan gaya hidup saat ini dengan dahulu yang mengakibatkan semakin tingginya kemungkinan untuk terinfeksi hepatitis B (Hasan, 2007). Mengenai peningkatan prevalensi ini, mungkin diperlukan penelitian lebih lanjut.

Berdasarkan kecamatan di kota Padang, bila dibandingkan dengan kecamatan-kecamatan lainnya di kota ini, Kecamatan Kuranji menunjukkan prevalensi HBsAg + paling tinggi, yaitu 31,5 %, dan kemudian disusul oleh Kecamatan Padang Selatan dengan persentase 21 %. Untuk mengetahui penyebab tingginya prevalensi HBsAg + di kecamatan-kecamatan tersebut tentunya memerlukan penelitian lebih lanjut, namun penulis berasumsi bahwa hal ini mungkin saja disebabkan oleh karena kecamatan ini termasuk wilayah yang memiliki jumlah penduduk yang cukup tinggi sehingga memiliki kemungkinan lebih besar untuk datang berobat ke RS. Dr. M. Djamil.

BAB VII

PENUTUP

7.1. KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilaksanakan, dapat diperoleh kesimpulan bahwa prevalensi HBsAg positif pada sirosis hepatitis :

- 7.1.1. Didapatkan persentase sebesar 60,3 %.
- 7.1.2. Berdasarkan jenis kelamin, diperoleh laki-laki dengan persentase 60 %, sedangkan perempuan 40 %, atau dengan perbandingan laki-laki dan perempuan 3 : 2.
- 7.1.3. Menurut usia, didapatkan paling tinggi pada golongan usia 30-39 tahun, yaitu 54,7 %, disusul dengan golongan usia 40-49 tahun yaitu 31,42 %.
- 7.1.4. Berdasarkan daerah tempat tinggal penderita, diperoleh paling tinggi di Kotamadya Padang Sumatera Barat yaitu 54,3 %. Khususnya paling tinggi didapatkan di Kecamatan Kuranji, yaitu sebesar 31,5 %.

7.2. SARAN

- 7.2.1. Perlu dilaksanakan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk melihat peranan penyakit hepatitis B dalam menyebabkan sirosis hepatitis di RS. Dr. M. Jamil Padang.
- 7.2.2. Perlu diadakan upaya perbaikan dalam sistem penyimpanan status pasien di instalasi rekam medik RS. Dr. M. Djamil Padang, sehingga dapat memudahkan pengambilan data pasien baik untuk kepentingan rumah sakit maupun kepentingan penelitian.

7.2.3. Perlu dipertimbangkan pemberian imunisasi hepatitis B bagi golongan yang beresiko tinggi untuk terinfeksi, terutama bagi keluarga atau orang-orang yang berada di sekitar penderita agar tidak terjadi infeksi hepatitis B yang dapat menyebabkan sirosis hepatis.



DAFTAR PUSTAKA

- Akbar N, Husna I, Hasan I, dkk, 2003. Kombinasi Silymarin, Curcuma Kompleks dan Echinachea pada pengobatan Hepatitis Kronik. Pertemuan Ilmiah Berkala IV Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta.
- Azwar A, 1999. Frekwensi Masalah Kesehatan. Dalam : Epidemiologi Penelitian. Jakarta: Binarupa Aksara, hal 78-79.
- Arief M, Kuspudji T, dkk, 2001. Kapita Selekta Kedokteran jilid 1 edisi 3. Jakarta : Media Aesculapius FKUI, hal 508-517.
- Al Hafiz, 2003. Prevalensi HBsAg positif pada penderita sirosis hepatis yang dirawat di Bagian Ilmu Penyakit Dalam RS Dr. M. Djamil Padang pada periode 1 Januari 2000 – 31 Desember 2001. Skripsi, Universitas Andalas Padang.
- British Medical Association, 1987. Immunisation against Hepatitis B. Winata I, penerjemah, 1995. Imunisasi Hepatitis B. Jakarta: Hipokrates, hal 1-35
- Balabaud C, 2001. The diagnosis of cirrhosis without liver biopsy. International Meeting on Liver Disease. Jakarta.
- Dewi Susanti, 1998. Prevalensi HBsAg positif pada penderita penyakit hati kronik di Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang pada periode 1 Januari 1997 – 31 Desember 1998. Skripsi, Universitas Andalas Padang.
- Greenberger NJ, 1981. Gastrointestinal Disorder 2nd ed. United State of America, pp 369-379.
- Gladwin M, Trattler B. Clinical Microbiology : Made Ridiculously Simple 2nd ed. New York: McGraw-Hill International Edition, 2000.
- Hirlan, 1996. Asites. Dalam: Buku Ajar Penyakit Dalam jilid I edisi 3. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, hal 288-292.
- Hendrarahardja, 1997. Hepatitis B. Dalam: Gastroenterologi Hepatologi. Jakarta: Sagung Seto, hal 253-275.
- Hasan I. Cegah Kanker Hati Sebelum Sirosis. Copyright 2007 Seputar Indonesia. Diakses dari <http://www.bapeda-jabar.go.id>, Desember 2007.
- Handayani, S, Widianingrum D, dkk, 2005. Uji Serologi Setelah Imunisasi Hepatitis B 3 Dosis di Puskesmas Daerah Bogor dan Padang. Buletin Penelitian Kesehatan vol.33.no. 3.2005. Jakarta, hal 99-110

- Isselbacher KJ, Podolsky DK, 1998. Liver and Biliary track disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine 13rd ed. Ahmad HA, penerjemah, 2000. Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: EGC, hal 1613-1699.
- , 1998. Penyakit hati yang berhubungan alkohol dan sirosis. Dalam: Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam Harrison. Jakarta: EGC, hal 1668-1677.
- Isselbacher KJ, Dienstag JL. Hepatitis akut. In: Harrison's Principles of Internal Medicine 13rd ed. Ahmad HA, penerjemah, 2000. Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: EGC, hal 1638-1654.
- Julius, 1988. Hepatitis B pada penderita penyakit hati di beberapa rumah sakit Sumatera Barat. Dari Hati Sampai ke Mata. Padang: Pusat Penelitian Universitas Andalas, hal 11-27.
- Japaries W, 1996. Hepatitis B. Dalam: Hepatitis. Jakarta: Arcan, Hal 23-58.
- Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Medical Microbiology, 20th ed. Nugroho E, Maulany RF, penerjemah, 1996. Mikrobiologi Kedokteran edisi 20. Jakarta: EGC, hal 450-470.
- Kusumobroto H, 1996. Hipertensi portal. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam jilid I edisi 3. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, hal 280-287.
- Lee WM, 1997. Hepatitis B Virus Infection. Diakses dari www.nejm.org, 15 Maret 2007.
- Marpaung B, 1997. Obat dan penyakit hati. Dalam: Gastroenterologi Hepatologi. Jakarta: Sagung Seto, hal 245.
- Noer HMS, 1997. Sirosis hati. Dalam: Gastroenterologi Hepatologi. Jakarta: Sagung Seto, hal 315-323.
- Price SA, Wilson LM, 1992. Pathophysiology, clinical, concepts of disease processes part I 4th ed. Anugrah P, penerjemah, 1995. Patofisiologi, konsep klinis proses-proses penyakit I edisi 4. Jakarta: EGC, hal 426-263.
- Rahardja H, 1996. Hepatitis viral akut. Dalam: Buku Ajar Penyakit Dalam jilid I edisi 3. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, hal 251-270.
- Robbin, Kumar, 1987. Basic Pathology part II 4th ed. Staf Lab FK Universitas Airlangga, penerjemah, 1995. Buku Ajar Patologi II edisi 4. Jakarta: EGC, hal 234-298.
- Rubin E, 2001. Essential Pathology 3rd ed. United State of America, pp 293-440.